

LAB CONNECT.

mei 2020

Longembolieën bij corona

Veel corona patiënten op de Intensive Care bleken longembolieën te krijgen en dat terwijl ze de gebruikelijke antistolling kregen. Deze patiënten krijgen inmiddels dubbele doses LMWH's. Marieke Kruij, internist-hematoloog in het Erasmus MC gaat wetenschappelijk onderzoek hiernaar doen dat gefinancierd wordt door de Trombosetichting. Antistollingsartsen kennen haar van de nascholingen door de Federatie Nederlandse Trombosediensten.

Op 10 april werd in Thrombosis Research hierover voor het eerst gepubliceerd. De cumulatieve incidentie van veneuze en arteriële trombose bleek na 14 dagen IC-verblijf 31 %. Op 30 april was een re-evaluatiestudie gereed op een update van de database.

De cumulatieve incidentie was nu 49%. Dit betrof ernstig zieke IC-patiënten met COVID-19 in het Erasmus MC, in het LUMC en in het Amphia Ziekenhuis. Dit hoge percentage is de samengestelde outcome aan symptomatische acute pulmonaire embolie (PE), diepe veneuze trombose, ischemisch CVA, myocardinfarct en/of systemische arteriële embolieën.

Van een intensivist van een van deze ziekenhuizen hoorde ik het voorbeeld van een patiënt die overleed toen hij gedraaid werd als gevolg van een ruiters-embolus. (Een ruiters-embolus ziet eruit als een zadel van een ruiters: het zit op de splitsing van de longslagader in de rechter en linker tak naar beide longen; een fors stolsel kan beide longslagaders volledig afsluiten.)



SOLtalk

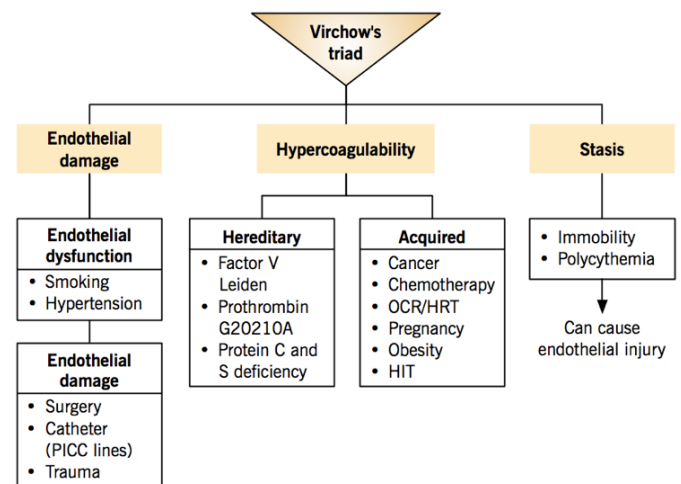
MEDISCHE WETENSCHAP

Buiten coronatijd overlijden dagelijks 400 mensen in Nederland. Per dag overlijden 40 mensen aan trombose - aldus de website van de Trombosetichting. Volgens Marieke Kruij staat bij COVID-19 patiënten het stollingsysteem "constant aan".

Het onderzoek waar ze leiding aan gaat geven probeert een antwoord te vinden op de vraag hoe het komt dat het virus ervoor zorgt dat de bloedstolling zo actief is.

In de stolling kennen we het Trias van Virchow. Oorzaken van stolling moeten gezocht worden in:

1. schade aan de vaatwand,
2. de samenstelling van het bloed,
3. en de stroomsnelheid.



Bij COVID-19 is het wellicht een combinatie van verstoringen die aangericht worden door het virus. Het endotheel van de bloedvatjes rond de alveoli wordt beschadigd wanneer het virus diep in de longen terecht komt, de

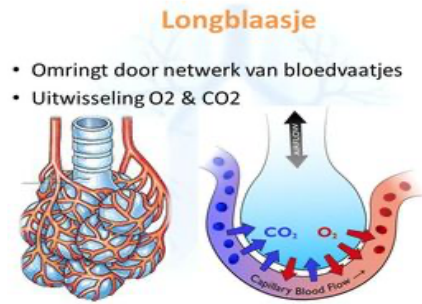
ontstekingsproducten in het bloed zijn massief, en mensen op de IC liggen volkomen stil.

Het ontstaan van een arteriële en een veneuze trombose verschilt nogal wat betreft deze factoren. Arteriële trombose vraagt eigenlijk altijd vaatwandschade en dat lijkt het virus dus ook te doen in die microvaatjes om de alveoli.

Bij COVID-patiënten op de IC wordt de stroomsnelheid arterieel en veneus ontregeld. De immobiliteit maakt dat de kuitspierpomp niet bijdraagt aan de veneuze terugstroom richting het hart. Aan de arteriële zijde kan de bloeddruk gemeten worden. De bloeddruk zorgt ervoor dat het bloed zich met een bepaalde snelheid door de bloedbaan beweegt. Ook hierop lijkt het virus verstorend te werken.

Onderzoekers aan de Radboud Universiteit in Nijmegen speuren namelijk binnen het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS). Het RAAS regelt het op peil houden van de bloeddruk onder meer d.m.v. het ACE2 (angiotensine converterend enzym 2). ACE2 regelt de bradykinine, een stof die zorgt voor lekkende bloedvaten. Een hypothese is dat de ACE2 receptoren van de longcellen disfunctioneren of verdwijnen door het virus. Dat zou verklaren waarom patiënten het beeld van angio-oedeem (bloedvatlekkage) hebben: kortademigheid vanwege vocht op de longen. Het zou het typische CT-beeld kunnen verklaren als ook het gevoel van sommige patiënten te verdrinken. Dit soort hypothesen vragen veel onderzoek en dat is noodzakelijk om te komen tot de beste therapie. Bradykinine afhankelijk longoedeem reageert bijvoorbeeld niet op corticosteroiden.

Op 20 mei hebben de huisartsen hun Leidraad Stollingsafwijkingen bij COVID-19 gepubliceerd. Een van de



kernboodschappen: << *Overweeg alleen profylactisch LMWH bij patiënten met (een hoge verdenking op) COVID-19 die hierdoor (arbitrair > 3 dagen) bedlegerig zijn en een voorgeschiedenis van een DVT of longembolie hebben of een actieve maligniteit hebben.*>>

Ook van mensen met een actieve maligniteit is bekend dat ze een verhoogde kans op trombo-embolieën hebben. Hun stolling kan danig ontregeld zijn. Zo hadden we een patiënte in de Trombosedienst met een bottumor in een van haar ledematen, die toenemend meer acenocoumarol nodig had en instabiele INR-uitslagen kreeg. Tot na de amputatie. Eenmaal vrij van kankercellen werd haar dosisbehoefte veel lager en waren de INR-waarden snel weer volkomen stabiel. Bij dit coronavirus als ook bij maligniteit lijkt een niet beheersbare over-activatie van het immuunsysteem plaats te kunnen vinden.

Ongetwijfeld gaan de onderzoekers naar de onderliggende mechanismen in relatie tot de effecten op stolling bij elkaar te rade, in de breedte van velerlei disciplines. Dit is groot en ingewikkeld dus alle hypothesen moeten gedeeld worden. Vaak ontstaan wetenschappelijke doorbraken op het kruispunt van verschillende vakgebieden. Laten we het hopen. Hoe beter het focus van nieuw wetenschappelijk onderzoek hoe eerder de beste behandeling als de enige juiste behandeling naar boven komt.

Bronnen

<https://www.trombosestichting.nl/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381264/>

<https://www.radboudumc.nl/nieuws/2020/onderzoekers-radboudumc-publiceren-nieuwe-inzichten-covid19>

<https://www.preprints.org/manuscript/202004.0023/v1>

<https://corona.nhg.org/2020/nieuw-op-20-mei/>

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/19.5.20_nhg_leidraad_stolling_bij_covid-19_voor_publicatie.pdf